

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

no 65

Contribution à l'étude des Fonctions chimiques des Nerfs

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

le

194

PAR

AGID René

Né le 13 Octobre 1911 à Nice

Externe des Hôpitaux de Paris

Licencié ès Sciences

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. les Professeurs	{	
		CORNIL		<i>Président</i>
		ROCHE		
		MALMEJAC		<i>Assesseurs</i>
		PAILLAS		

IMPRIMERIE DE « L'ÉCLAIREUR DE NICE »
21, Rue Meyerbeer, 21

—
1940

René AGID

Licencié es - Sciences

Contribution à l'étude
des Fonctions chimiques
des Nerfs

Contribution à l'étude des Fonctions chimiques des Nerfs

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

le 194

PAR

AGID René

Né le 13 Octobre 1911 à Nice

Externe des Hôpitaux de Paris Licencié ès Sciences

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. les Professeurs	{	
		CORNIL		Président
		ROCHE		Assesseurs
		MALMEJAC		
		PAILLAS		

IMPRIMERIE DE « L'ÉCLAIREUR DE NICE »
21, Rue Meyerbeer, 21

1940

PERSONNEL DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : Lucien CORNIL

Assesseur : A. CHEVALLIER

Doyen honoraire : L. IMBERT

Professeurs honoraires : MOITESSIER, CASSOUTE

Chargés de Cours honoraires : TIAN, BRUN

Secrétaire : J. COMTE

Bibliothécaire : M^{lle} GEORGE

Professeurs :

<i>Anatomie</i>	CORSY
<i>Anatomie pathologique et Pathologie expérimentale</i> ..	CORNIL
<i>Bactériologie</i>	ROUSLACROIX
<i>Chimie analytique et hydrologie</i>	RIMATTEI
<i>Chimie médicale</i>	ROCHE
<i>Clinique chirurgicale</i>	FIOLE
<i>Clinique chirurgicale</i>	BOURDE
<i>Clinique exotique</i>	HECKENROTH
<i>Clinique des maladies nerveuses</i>	ROGER
<i>Clinique médicale</i>	AUDIBERT
<i>Clinique médicale</i>	OLMER
<i>Clinique médicale</i>	MATTEI
<i>Clinique médicale infantile</i>	GIRAUD
<i>Clinique obstétricale</i>	VAYSSIÈRE
<i>Clinique ophtalmologique</i>	AUBARET
<i>Clinique Oto-Rhino-Laryngologique</i>	BREMOND
<i>Clinique urologique</i>	CHAUVIN
<i>Histoire naturelle</i>	GABRIEL
<i>Histologie</i>	ROMIEU
<i>Hygiène générale et coloniale</i>	VIOLLE
<i>Médecine légale</i>	MOSINGER
<i>Parasitologie</i>	JOYEUX
<i>Pathologie interne</i>	MONGES
<i>Pharmacodynamie et Matière médicale</i>	F. MERCIER
<i>Pharmacie</i>	VIGNOLI
<i>Physiologie</i>	COTTE
<i>Physique</i>	CHEVALLIER
<i>Thérapeutique</i>	GAUJOUX
<i>Stomatologie (Professeur sans chaire)</i>	BELTRAMI
<i>Physiologie (Professeur sans chaire)</i>	MALMEJAC



Chargé de cours :

Clinique dermatologique VIGNE

Agrégés en exercice :

MM. PIERI
JAYLE
MOIROUD
CARCASSONNE
BERTHIER
POINSO
DUBOULOZ
SAUTET
BALANSARD
BRAHIC
FIGARELLA

MM. SALMON
PAILLAS
ARNOUX
DELPHAUT
IMBERT
AUDIER
CHOSSON
DOR
RECORDIER

Chargé des fonctions d'agrégé :

Chimie médicale DERRIEN

Chargés de Cours complémentaires :

<i>Anatomie descriptive et topographique</i>	SALMON
<i>Chimie minérale</i>	ARNOUX
<i>Médecine du travail</i>	PERIOT
<i>Médecine opératoire</i>	DOR
<i>Microbiologie</i>	
<i>Obstétrique</i>	CHOSSON
<i>Pharmacodynamie aux Pharmaciens</i>	DELPHAUT
<i>Psychiatrie</i>	ALLIEZ
<i>Toxicologie</i>	GUILLLOT

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES FRÈRES ET SŒURS

A MONSIEUR LOUIS FOUASSIER

Professeur agrégé de Philosophie

A MADemoiselle JUDITH BALKANYI

A TOUS MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOYEN CORNIL

Professeur à la Faculté de Médecine de Marseille

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. LAPICQUE

Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. WURMSER

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR TINEL

Médecin de l'Hôpital Beaujon

A MES MAÎTRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR SERGENT
Membre de l'Académie de Médecine

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON
Membre de l'Académie de Médecine

MONSIEUR LE PROFESSEUR GRÉGOIRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TROISIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR ABRAMI

MONSIEUR LE DOCTEUR MONOD
Chirurgien de l'Hôpital Beaujon

AVANT-PROPOS

J'ai réuni, dans cette thèse, les résultats d'un certain nombre de recherches effectuées dans le laboratoire de Physiologie Générale de M. le Professeur LAPICQUE, en 1937 et 1938, et qui étaient l'ébauche d'un travail plus important interrompu par mes obligations militaires et la guerre.

Les circonstances m'ont imposé une rédaction hâtive et pénible dont je m'excuse ici.

J'ai travaillé constamment en collaboration avec M^{lle} le Docteur J. BALKANYI. Au début, nous avons en outre travaillé avec B. MINZ et M^{lle} M. BEAUVALLET.

Avant de décrire les expériences que nous avons réalisées, j'ai fait un rappel, volontairement très court, de faits physiologiques maintenant classiques, en insistant seulement sur quelques points importants pour la suite, ou pouvant intéresser davantage les médecins. On trouvera des exposés d'ensemble sur ces questions dans les thèses de P. CHAUCHARD, dans les rapports de L. LAPICQUE et de BACQ à l'Association des Physiologistes (1934), qui contiennent, en outre, des bibliographies abondantes.

J'adresse ici mes remerciements les plus vifs à M. le Professeur LAPICQUE pour l'hospitalité qu'il a bien voulu nous accorder dans son laboratoire ainsi

que pour ses précieux conseils et ses encouragements. Mais je dois ajouter que, contre ma volonté, il ne m'a pas été possible de communiquer ce manuscrit à M. LAPICQUE et donc de profiter de ses critiques éventuelles. C'est pourquoi je dois prendre l'entière responsabilité de ce que j'écris ici. Et ayant dû, vu les circonstances actuelles, renoncer à présenter cette thèse à la Faculté de Paris, je suis particulièrement reconnaissant à M. le Professeur MALMEJAC d'avoir non seulement accepté de la lire, mais de m'avoir aidé de ses conseils.

Je remercie de la même façon M. le Professeur R. WURMSER, et en outre M. le Docteur NACHMANSOHN et M^{lle} M. BEAUVALLET, Docteur ès Sciences.

INTRODUCTION

Le problème de la nature de l'influx nerveux et de sa transmission a incité les physiologistes à des recherches nombreuses. Une série de travaux remarquables par leur précision, ont abouti à édifier une théorie physique de la transmission de l'influx nerveux. Celui-ci est assimilé à une onde de dépolarisation dont on peut mesurer la vitesse. L. LAPICQUE définit une constante de temps d'une importance capitale pour le nerf et le muscle et tous tissus excitables, la chronaxie. Il montra que la condition pour que l'influx nerveux parvînt au muscle était que tous deux eussent des chronaxies égales ou très voisines. Par là, se trouvait déjà expliquée l'action du curare, puis généralement celle de tous les agents pharmacologiques sur l'excitabilité des tissus. L'aiguillage des influx des centres nerveux aux organes ainsi qu'un grand nombre de phénomènes nerveux, en pathologie, trouvent également des explications satisfaisantes.

Quelque opinion qu'on professe sur la question de fond, il est objectif de constater que la théorie de L. LAPICQUE paraît avoir résisté, jusqu'à présent, aux nombreuses critiques qui lui furent adressées et est parvenue à un degré de développement considérable.

Par ailleurs, des considérations d'ordre pharmacologique, conduisaient à une théorie chimique de la

*

transmission de l'influx nerveux, tout au moins dans le domaine du système nerveux autonome. Ce système présente, en effet, des particularités : les organes végétatifs sont, en général, soumis à une double innervation, sympathique et parasympathique, ayant, suivant le cas, une action excitatrice ou freinatrice.

De plus, ces systèmes sont hétérochrones. Les nerfs ne réagissent qu'à des excitations répétées (systèmes itératifs de L. LAPICQUE). Or, de nombreux poisons sont capables, soit de paralyser l'action de certains nerfs, soit, au contraire, de provoquer des effets comparables à l'excitation de ces mêmes nerfs. L. LAPICQUE a montré comment ces actions furent d'abord mal interprétées. Nous allons montrer, très brièvement, quelques-unes de ces actions et comment une interprétation correcte a fini par aboutir, après les expériences de O. LOEWI, en 1922, à des conceptions nouvelles et intéressantes, aussi bien pour le physiologiste que pour le médecin.

ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

On savait, depuis longtemps, que l'atropine avait la propriété de paralyser le vague. On avait admis que l'atropine empoisonnait les fibres nerveuses.

En 1869, SCHMIEDEBERG remarqua l'antagonisme entre l'atropine et la muscarine sur le cœur. « Le raisonnement suivant, dit L. LAPICQUE, parut s'imposer : la muscarine arrête le cœur comme la stimulation du vague; l'atropine, *poison du vague*, empêche cette action; donc, l'action de la muscarine porte sur le vague, sur les terminaisons du vague, car l'expérience peut se faire sur un cœur isolé. La pilocarpine agit comme la muscarine, et son effet est également supprimé par l'atropine; donc, elle est, de même que la muscarine, un excitant du vague ». Or, sur l'intestin,

l'atropine supprime l'action de la pilocarpine et de la muscarine, sans empêcher l'action de la stimulation électrique (BAYLISS et STARLING 1899). D'autres phénomènes analogues furent observés. Donc, il paraissait difficile d'admettre que ces drogues pussent agir sur les nerfs. En outre, LEWANDOWSKI, en 1898, observa, avant que fût connue l'adrénaline, que l'extrait de surrénale dilate la pupille, même après extirpation du ganglion cervical supérieur et dégénérescence des fibres nerveuses. Il conclut logiquement que ces substances agissaient non sur les nerfs, mais sur les organes effecteurs directement. Puis LANGLEY rapporta des faits analogues et s'éleva contre la théorie d'une excitabilité spécifique des terminaisons nerveuses.

Malgré ces expériences démonstratives, DIXON, en 1903, invoqua à nouveau cette théorie. A la suite des critiques de LANGLEY, il soutint que ce que l'on appelait terminaison nerveuse n'était, ni de la fibre nerveuse, ni de la fibre musculaire, mais une formation en soi. ELLIOTT (1905) et ANDERSON (1905) cherchèrent à la préciser. Histologiquement, cette jonction myo-neurale n'existe pas. D'autre part, on remarqua qu'après dégénérescence du nerf moteur oculaire commun, la physostigmine n'agit plus sur la pupille, tandis que la pilocarpine continue à agir. Cette entité, la jonction myo-neurale, n'expliquait donc toujours pas les faits.

LANGLEY imagina alors dans le muscle, « des substances réceptives » indépendantes de la substance contractile. Les idées de LANGLEY ne parurent pas assez claires à l'époque. Il est probable que LANGLEY pensait à des propriétés du protoplasme musculaire. Cette hypothèse de LANGLEY fut reprise, en 1932, par ROSENBLUETH.

En fait, cette conception imaginaire de la jonction myo-neurale continua à prévaloir, bien qu'elle eût été démontrée insoutenable.

LA THEORIE NEURO-HUMORALE FONCTIONS CHIMIQUES DES NERFS

Les expériences précédentes, ainsi que de très nombreuses du même type, montraient, en somme, un curieux parallélisme entre l'action des nerfs et celle de certaines substances. ELLIOT songea le premier que les nerfs agissaient précisément par l'intermédiaire de ces substances. DIXON chercha à mettre en évidence une telle substance et échoua. Il cherchait la muscarine après excitation du vague.

En 1922, O. LOEWI montra que l'excitation du vague libérait, dans le liquide de perfusion d'un cœur de grenouille, une « substance vagale » et une « substance sympathique », suivant le degré d'excitation. En effet, ce liquide de perfusion provoquait, sur un deuxième cœur témoin, soit des effets comparables à l'excitation vagale (ralentissement, diminution d'amplitude) soit, au contraire, des effets comparables à l'excitation sympathique (accélération, augmentation d'amplitude). Cette expérience étonnante mettait donc en évidence « le transport humoral des excitations nerveuses ».

La substance vagale fut identifiée ensuite avec une quasi-certitude à l'acétylcholine. Elle est, en effet, thermolabile, détruite assez vite par une estérase des tissus. Son action est empêchée par l'atropine. Sa destruction est empêchée par l'ésérine qui sensibiliserait ainsi les organes à l'action de l'acétylcholine. La substance sympathique serait l'adrénaline ou une substance très voisine. De nombreux travaux (LOEWI, DALE, CANNON, BACQ, etc.) précisèrent ces actions sur le cœur et aussi sur la plupart des organes végétatifs. DALE proposa de classer les fibres nerveuses en deux catégories. Celles qui ont l'adrénaline pour médiateur,

les fibres adrénérghiques, comprennent la majorité des fibres postganglionnaires sympathiques.

Celles qui ont l'acétylcholine pour médiateur, les fibres cholinergiques, comprennent les fibres postganglionnaires parasympathiques. Certaines fibres sympathiques sont également cholinergiques : les fibres sécrétoires des glandes sudoripares dans diverses espèces animales, certaines fibres du nerf splénique, de la membrane nictitante. Toutes les fibres préganglionnaires sont également cholinergiques (1). Toutefois, pour P. CHAUCHARD, l'acétylcholine ne jouerait pas dans les ganglions un rôle de vrai transmetteur.

Signalons enfin que, pour UNGAR, l'histamine serait aussi un intermédiaire chimique de certaines fibres dites histaminergiques qui joueraient un rôle dans la vaso-dilatation antidromique, dans le réflexe d'axone.

Les différentes substances agissant sur le système autonome ont alors été classées de la façon suivante :

Les parasympathicomimétiques agissent comme l'acétylcholine, intermédiaire chimique du parasympathique. Telles sont la pilocarpine, la muscarine.

Les parasympathicolytiques empêchent l'action du parasympathique, c'est-à-dire de l'acétylcholine. Tels sont l'atropine et de nombreux corps synthétiques.

Les sympathicomimétiques agissent comme l'adrénaline qui en est le type et qui est l'intermédiaire chimique du sympathique. Telles sont l'éphédrine, la benzédrine, etc..

Enfin, *les sympathicolytiques* empêchent l'action de l'adrénaline ou de l'excitation du sympathique.

(1) On voit qu'il est artificiel de vouloir faire coïncider la classification anatomique des fibres nerveuses avec les faits physiologiques.

Tels sont les alcaloïdes de l'ergot en particulier, l'ergotamine, l'ergotoxine, puis l'yohimbine et certains corps synthétiques (933 F.).

Ainsi donc, dans cette nouvelle théorie, ce qui est caractéristique c'est que les substances n'agissent pas sur les fibres nerveuses, mais comme le feraient les fibres nerveuses stimulées. Celles-ci libèrent un médiateur chimique qui agit directement sur l'organe effecteur.

Cette théorie explique la plupart des difficultés et en laisse subsister un certain nombre sur lesquelles nous n'insistons pas. On pourra lire, à ce sujet, les rapports de Z.-M. BACQ et de L. LAPICQUE de 1934 dans les « Annales de Physiologie et de Physicochimie Biologique ».

La théorie a été ensuite étendue, surtout par DALE, aux nerfs purement moteurs, au système nerveux central, où les transmissions sont rapides, le délai synaptique et la période réfractaire étant de l'ordre du millième de seconde. Cette extension de la théorie est très discutée. Toutefois, là aussi, il fut possible de mettre en évidence de l'acétylcholine après excitation du nerf moteur. La difficulté principale reste toujours peut-être la possibilité de détruire l'acétylcholine dans un temps si bref. MARNAY et NACHMANSOHN ont toutefois montré que la cholinestérase chargée de cette destruction était spécialement concentrée aux terminaisons nerveuses, à un degré suffisant pour que le phénomène fût possible. La question n'est sans doute pas résolue complètement. Remarquons aussi que la question de savoir si la transmission de l'influx nerveux se fait par voie physique ou chimique est peut-être un jeu de mots. Il est clair que la transmission de l'influx nerveux s'accompagne à la fois de phénomènes physiques et chimiques indissociables. La transmission peut être physique, mesurée par une chronaxie et pourtant s'accompagner de phénomènes chimiques, de

formation d'acétylcholine. Inversement, cette substance, ainsi que les poisons précédents, provoque des modifications caractéristiques de la chronaxie. Les expériences que nous allons rapporter ne préjugent nullement de savoir si la transmission de l'influx nerveux se fait par un mécanisme physique ou chimique.

En dehors de la formation d'acétylcholine qui reste la fonction chimique des nerfs la plus intéressante, citons quelques autres faits qui prouvent que les nerfs sont le siège de réactions chimiques.

Pour UNGAR, l'histamine serait aussi un intermédiaire chimique pour certains nerfs. Les nerfs dégagent du CO_2 et la stimulation augmente ce dégagement (PARKER). D'après HILL, un nerf excité dégage de la chaleur et cette chaleur n'est pas un effet direct du courant électrique, mais est dû à la stimulation. D'autre part, l'absorption d'oxygène pendant l'excitation augmente aussi en moyenne de 21 %.

On sait aussi que la plupart des tissus donnent lieu à une formation d'ammoniaque (reins, muscles, etc.). Or, en 1922, TASHIRO montra le premier qu'un nerf de grenouille libérait de l'ammoniaque. WINTERSTEIN et HIRSCHBERG montrèrent ensuite que cette formation était indépendante de la température entre 18° et 34° et qu'elle était plus importante dans les nerfs périphériques. Ils trouvèrent à peu près une libération de $83 \cdot 10^{-7}$ g. de NH_3 par gramme de substance nerveuse et, ce qui est intéressant, cette quantité passait à $286 \cdot 10^{-7}$ g. après stimulation du nerf.

HALTER montra qu'un sciatique de lapin largement oxygéné dégageait 4 à 5 millièmes de milligramme de NH_3 par gramme-heure. Cette quantité diminuait par l'asphyxie, mais augmentait par la stimulation du nerf. Enfin, lorsque le nerf restait en communication avec le système nerveux central, la production de

NH_3 , dans les premières heures, était 3 fois plus importante.

Le liquide céphalo-rachidien contient moins de 0,5 mmg. pour 100 c.c. de NH_3 d'origine cérébrale, d'après RIEBELING. Celui-ci trouva, chez les épileptiques, une ammoniorachie très augmentée.

Cette ammoniague des tissus musculaires et nerveux paraît provenir, en majeure partie, de l'acide adénylique du métabolisme.

L. BINET et MINZ trouvèrent, dans le tronc du nerf vague excité, une substance sensibilisant à l'action de l'acétylcholine. Ces derniers travaux nous incitèrent à rechercher si dans le mécanisme de l'arrêt du cœur par stimulation du vague, il ne s'agit pas de réactions associées, c'est-à-dire si une autre substance n'intervient pas à côté de l'acétylcholine. Nous avons recherché une telle substance, non dans un extrait de nerf excité, mais dans le liquide même de perfusion donnant sur un cœur réactif l'effet LOEWI. Nous avons ainsi opéré dans des conditions plus physiologiques. Nous avons cru mettre en évidence une telle substance, augmentant l'effet de l'acétylcholine sur le muscle de sangsue ésériné. En cherchant à identifier cette substance, nous avons été amenés à mettre en évidence certaines propriétés pharmacodynamiques nouvelles de la vitamine B₁.

Ce sont ces expériences que nous allons maintenant décrire.

EXPÉRIENCES

CHAPITRE PREMIER

Action du liquide d'excitation vagale du cœur de grenouille sur le muscle de sangsue éseriné

Technique. — Nous avons utilisé des techniques classiques avec de légères modifications en ce qui concerne les sangsues afin de pouvoir examiner de petites quantités de liquide. Décrivons-les très brièvement.

Les cœurs sont préparés suivant la technique de STRAUBE. La canule est introduite par une aorte jusque dans le ventricule, et le cœur, isolé, reste suspendu à la canule. Le liquide monte et descend à chaque pulsation dans le réservoir de la canule. On introduit et on change le liquide à l'aide d'une fine pipette. Le pneumogastrique, soigneusement isolé avec sa gaine, repose sur les électrodes. On vérifie que le courant faradique modifie les contractions cardiaques. Sur un même cylindre on peut enregistrer les contractions de deux cœurs. Il faut préparer, chaque fois, plusieurs cœurs et n'utiliser que ceux dont les contractions sont

énergiques et régulières. On ne doit pas observer, en enlevant ou en ajoutant dans la canule du liquide physiologique, un effet inotrope. Auquel cas il faudrait rejeter les cœurs. Bien entendu, les essais de diverses substances sur le cœur ont toujours été faites en les comparant à l'action de la même quantité de liquide physiologique (1).

En ce qui concerne les sangsues, nous avons pu augmenter la sensibilité de la méthode en employant des tubes de 2 c.c. au lieu de tubes de 20 c.c., généralement employés. Le muscle de sangsue est parfaitement à l'aise dans un tel tube. Il est maintenu à la partie inférieure par le fin tube qui amène l'air. L'extrémité supérieure du muscle actionne le stylet. Ces petits tubes permettent d'appliquer directement sur le muscle de sangsue les liquides biologiques, non dilués, obtenus en faible quantité, à condition qu'ils aient la même composition saline que le Ringer; il suffit d'en prélever environ 2 c.c. La sensibilité de la méthode est ainsi multipliée par 10.

Nous avons toujours pris soin d'ésériner avec une solution au 1/200.000 après deux heures de repos environ, seulement quand la préparation était bien stabilisée. Entre chaque essai, il faut attendre en rinçant le muscle, qu'il soit bien décontracté. Ensuite, il est essentiel d'ésériner à nouveau pendant un temps identique pour chaque essai, soit 10 minutes, pas plus et pas moins. Sinon, nous l'avons vérifié, on s'expose à modifier la sensibilité. Il arrive parfois que l'ésérine seule fasse contracter plus ou moins le muscle. Dans un pareil cas, nous croyons qu'il vaut mieux rejeter le muscle.

(1) Nous renverrons, à propos des multiples causes d'erreur qu'il convient d'éviter dans ce genre d'expérience, à la Thèse de J. MALMEJAC : « Mécanisme de l'action cardiaque du nerf vague. Etude expérimentale et critique de l'hypothèse de LOEWI ». Alger 1928.

Nous avons utilisé le même liquide physiologique pour le cœur de la grenouille et le muscle dorsal de la sangsue (liquide de Ringer pour grenouille) sans inconvénient.

Il est prudent de préparer d'avance plusieurs sangsues.

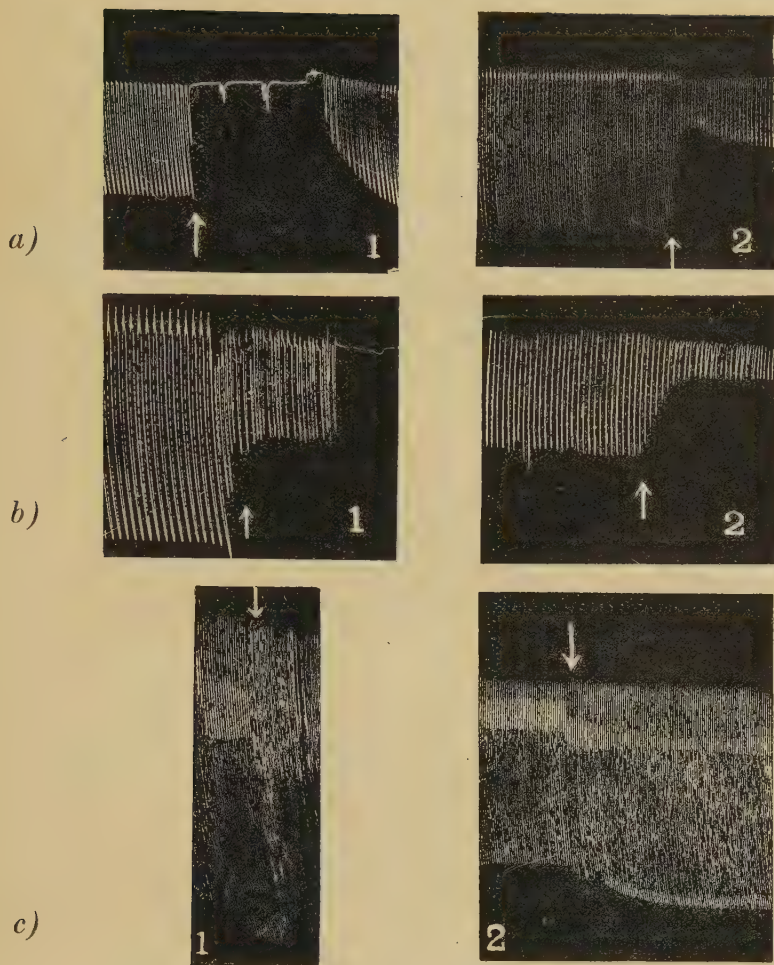
Décrivons maintenant ces premières expériences, en insistant, quand il y aura lieu, sur les particularités techniques.

Expériences

Nous nous proposons donc de rechercher si dans le mécanisme de l'arrêt du cœur par le pneumogastrique, il s'agit de réactions associées, c'est-à-dire, si d'autres substances interviennent à côté de l'acétylcholine.

1) On sait que le liquide vagal (nous désignons par cette expression le liquide provenant du cœur dont le pneumogastrique a été excité) porté sur un deuxième cœur réactif, produit un effet chronotrope négatif et, surtout inotrope négatif, à condition d'avoir excité les fibres vagues. Avec un courant choisi, on arrive, plus difficilement, à obtenir une accélération du cœur et, par suite, une accélération du cœur réactif. C'est là l'expérience célèbre de LÖEWI. On l'obtient presque toujours facilement et c'est l'effet inotrope négatif qui est le plus net et le plus facile à obtenir (TRACÉ I).

Pour commencer, nous avons essayé de mettre en évidence l'acétylcholine du liquide vagal en nous servant du muscle de sangsue éseriné comme test. C'est facile et il suffit d'utiliser du Ringer éseriné. On va voir que le liquide vagal éseriné porté sur la sangsue détermine de fort belles contractions du muscle.



TRACÉ I

Cœurs de grenouille. Effets LCEWI

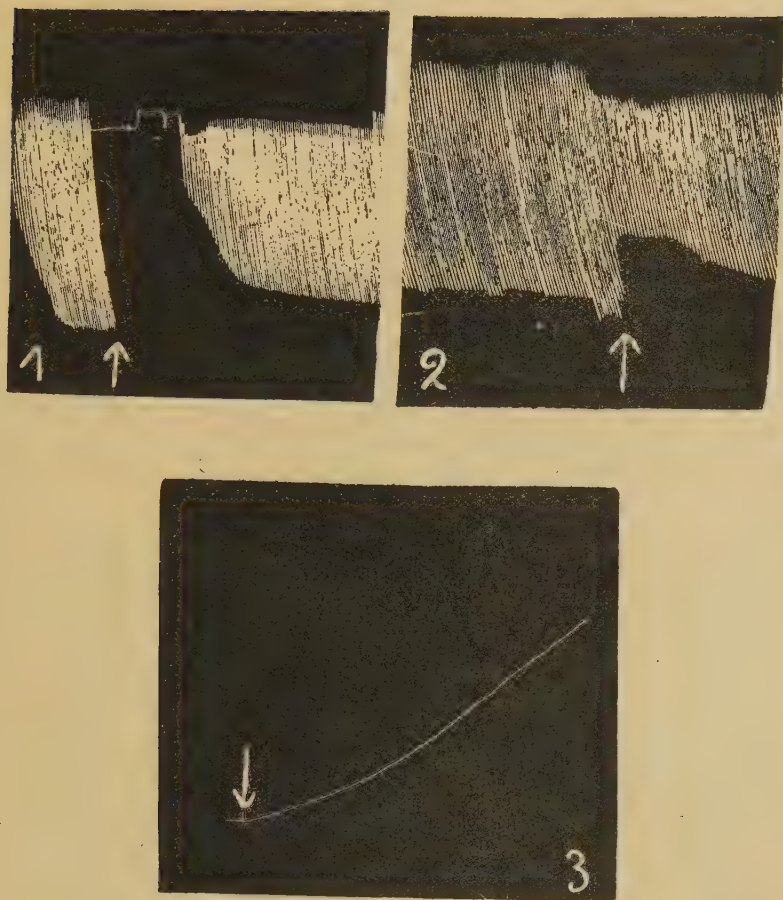
En a et b les cœurs sont ésérinés.

(1) Cœurs excités.

(2) Cœurs réactifs

Le transport du liquide du cœur excité sur le cœur réactif produit (2) un fort effet inotrope négatif persistant grâce à l'ésérine.

En c, le cœur excité réagit par une accélération, le cœur réactif par un léger effet inotrope positif (2).



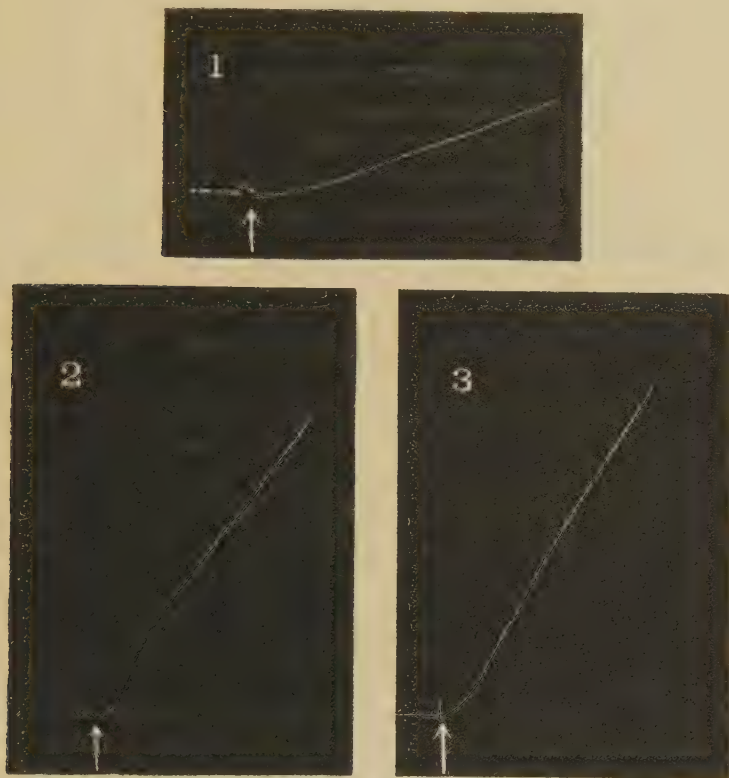
TRACÉ I (suite)

Cœurs de grenouille. Effets LÆWI

1. Le cœur dont le vague est excité cesse de battre.
2. Le liquide qui le baigne est aussitôt porté sur le cœur témoin. Celui-ci réagit par une diminution d'amplitude des battements (effet inotrope négatif, peu durable, les cœurs n'étant pas éserinés).
3. Le liquide provenant du même cœur excité est porté sur un muscle de sangsue éseriné dont il provoque la contraction. Il se comporte comme une solution d'acétylcholine à 10^{-8} .

Expérience du 1^{er} Juillet 1937 (tracé 2)

On vérifie d'abord que les liquides d'excitation sont inactifs sur le muscle non ésériné. Sur deux autres sangsues, le liquide d'excitation vagale d'un premier cœur, donne un effet très léger. Puis un deuxième cœur donne un liquide vagal produisant un effet net sur la



TRACÉ 2

Liquide vagal sur les sangsues

1. Le liquide vagal fait contracter un muscle de sangsue ésériné.
2. Ce même liquide agit de même sur un autre muscle.
3. Une solution d'acétylcholine au milliardième agit comme le liquide vagal sur ce dernier muscle. Le liquide vagal se comporte donc comme une solution d'acétylcholine au milliardième.

..

première sangsue (TRACÉ 2, n° 1) et très considérable sur la deuxième sangsue (TRACÉ 2, n° 2). Celle-ci est très sensible et, par comparaison avec des solutions titrées d'acétylcholine, nous voyons que le liquide vagal se comporte comme une solution d'acétylcholine à 10^{-9} c'est-à-dire au milliardième (TRACÉ 2, n° 3). Nous obtenons le même jour, sur ces sangsues, à deux reprises, un effet appréciable avec le liquide vagal ésériné. Or, ces deux cœurs n'ont pas réagi d'une façon nette à l'excitation faradique. Ces cœurs, on le vérifie, sont moins sensibles à l'acétylcholine que les sangsues. On trouve aussi, ce jour-là, que le liquide vagal non ésériné n'agit pour ainsi dire pas sur la sangsue, l'acétylcholine ayant probablement été détruite par la cholinestérase.

Expérience du 28 Juillet 1937

Le liquide d'excitation vagale n'agit pas sur les cœurs ce jour-là. Par contre, il produit sur la sangsue un fort effet, au moins égal à celui que produit une solution d'acétylcholine à 10^{-9} . Cette même solution produit un effet à peine sensible sur les cœurs réactifs.

Autres expériences

Au cours de très nombreuses expériences nous obtenons, dans l'ensemble, des résultats comparables et chaque fois donc, nous avons une confirmation de la production d'acétylcholine par l'excitation du vague, c'est-à-dire, en somme, une confirmation indirecte de l'expérience de LOEWI par le test du muscle de sangsue ésériné.

Au cours de ces expériences avec les cœurs, il arrive que l'on n'obtienne pas l'effet LOEWI, ou bien très faiblement, même quand le cœur a réagi à l'excita-

tion. Or, très souvent, en été surtout, le liquide vagal d'un cœur qui ne paraît pas avoir réagi à l'excitation, produit un fort effet sur le muscle de sangsue ésériné. Si on recherche alors la sensibilité à l'acétylcholine des cœurs et du muscle, on constate que ce dernier est plus sensible que les cœurs, c'est le cas le plus fréquent. Parfois, au contraire, on obtient l'effet LOEWI avec un liquide vagal inactif sur la sangsue. On constate alors que le muscle est moins sensible que les cœurs. Il nous paraît donc que cette considération des diverses sensibilités des tests permet d'expliquer certaines contradictions.

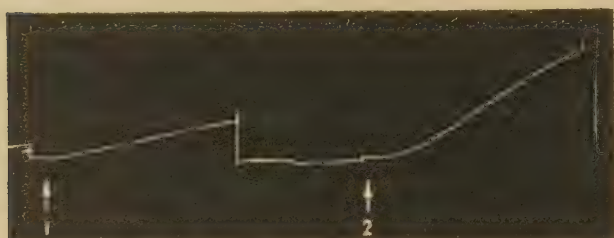
2) Mais en même temps, nous avons cherché à mettre en évidence une substance autre que l'acétylcholine produite par l'excitation du vague, pour les raisons que nous avons dites plus haut. S'il existe une telle substance, comment peut-on dissocier son action de celle de l'acétylcholine? Cette dernière est vite détruite par la cholinestérase, de sorte que si le liquide vagal n'est pas ésériné, il contiendra trop peu d'acétylcholine pour agir sur la sangsue. C'est ce que l'expérience vérifie. Laissons agir un tel liquide sur le muscle ésériné pendant quelques minutes puis, portons sur celui-ci une dose d'acétylcholine déjà essayée auparavant à plusieurs reprises; nous constatons, presque toujours, que cette fois l'action de l'acétylcholine est nettement augmentée, dans des proportions d'ailleurs variables (TRACÉ 3). Cette action disparaît après quelques lavages.

Il est à noter que pendant la durée d'action du liquide vagal, le muscle n'est pas ésériné, sa sensibilité devrait donc plutôt diminuer, or, nous voyons qu'elle est augmentée.

Nous ne pensons pas qu'il s'agisse de l'accumulation de faibles doses d'acétylcholine qui ne nous ont pas paru avoir cet effet.

Nous avons fait aussi un certain nombre d'expériences en octobre et en novembre 1937.

Parfois, le liquide vâgal, quoique non ésériné, provoquait néanmoins la contraction du muscle de sangsue ésériné. Dans l'ensemble, nous avons obtenu des résultats concordants, en tous cas, toujours dans le même sens. Le liquide provenant du cœur non excité, n'a pas cette action.



TRACÉ 3

1. Acétylcholine 10^{-8}
2. Même dose après action du liquide cardiaque

En résumé, il semble que l'excitation du vague libère une substance qui a la propriété d'augmenter sur le muscle de sangsue, l'action de l'acétylcholine.

Une telle action rappelle, à un certain degré, l'effet de l'extrait de nerf excité sur le même test (BINET et MINZ).

Dans nos expériences, nous opérons sur un cœur qui bat et nous essayons un liquide de perfusion, le liquide même qui produit l'effet LOEWI. Nous rapporterons plus loin des expériences qui nous ont montré qu'en effet le muscle de sangsue ésériné peut avoir sa sensibilité modifiée par un assez grand nombre de

substances et d'extraits organiques. Ce muscle, d'ailleurs, est très complexe. De tels faits doivent nous rendre prudents pour l'interprétation des résultats obtenus. Nous n'avons malheureusement pas eu l'occasion et le temps d'utiliser, pour les expériences précédentes, d'autres tests, comme l'intestion ou la pression artérielle, pour mettre en évidence, dans le liquide vagal, une substance augmentant l'action de l'acétylcholine.

Toutefois, à cause de l'intérêt que leur confirmation apporterait à la théorie neuro-humorale, ces faits méritent d'être relatés, sous toutes réserves évidemment.

CHAPITRE II

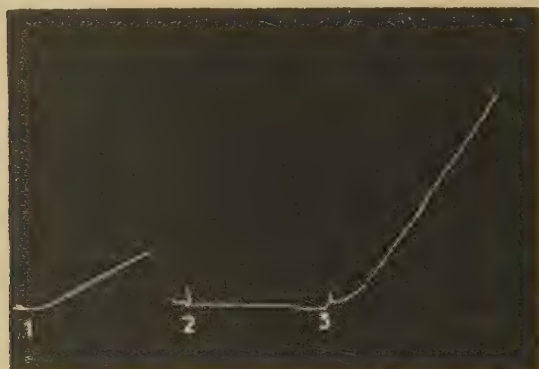
Action de la Vitamine B₁ vis-à-vis de l'Acétylcholine sur le muscle de sangsue

Quelle pouvait être la substance responsable de cette action? On pouvait penser à des substances issues du métabolisme du muscle, à des hormones, à des ions. Or, MINZ et F. LÆW nous signalèrent que certains extraits de levure avaient aussi la propriété d'augmenter la sensibilité du muscle de sangsue éseriné et ils cherchaient, par des méthodes chimiques et d'extractions fractionnées, à isoler une substance capable d'avoir cette action. Mais les levures sont des organismes vivants et un extrait de levure est susceptible de renfermer un nombre considérable de diastases et de substances organiques. Je pensais à une substance précisément abondante dans les levures et dont je voyais utiliser les propriétés dans les services hospitaliers pour le traitement de certains troubles neurologiques, en particulier des polynévrites alcooliques : la vitamine B₁, ou aneurine. On sait aussi que sa carence cause les paralysies et autres troubles du béri-béri. L'aneurine, en somme, se révélait capable d'empêcher l'apparition d'une paralysie ou de la guérir.

Si l'acétylcholine était, en dernière analyse, responsable de la contraction même du muscle strié en agissant, d'après notre hypothèse, en association avec une autre substance, il était possible que cette autre substance fût l'aneurine. On sait aussi que dans le béri-béri, il y a des troubles cardiaques et des œdèmes; en outre, le cœur devient plus sensible à l'action de l'adrénaline. Ces troubles seraient-ils en rapport avec une action nerveuse de l'aneurine? Ces remarques nous incitèrent à rechercher l'action de la vitamine B₁ sur le muscle de sangsue.

Le dispositif expérimental est le même que dans les expériences précédentes. Nous avons employé la vitamine B₁ cristallisée.

La vitamine B₁ n'a aucune action directe sur le muscle éseriné ou non. Mais faisons agir sur le muscle



TRACÉ 4

Muscle dorsal de sangsue éseriné

Effet d'une même dose d'acétylcholine ($1/100$ millions).

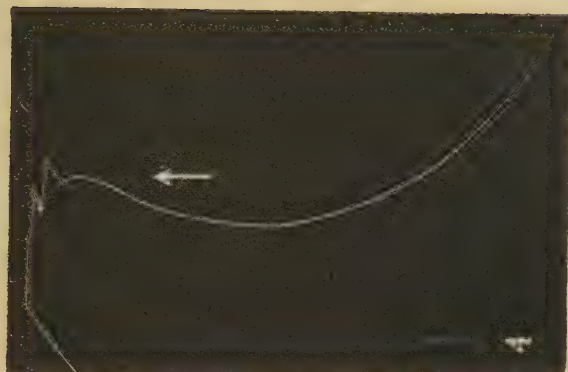
1. Avant action de la vitamine B₁. — 3. Après action de la vitamine B₁. — La solution de vitamine B₁ ajoutée en 2 n'a aucune action directe,



TRACÉ 5

Muscle de sangsue éseriné

1. Acétylcholine 1 : 1 milliard.
2. Ésérine 1 : 200.000 après rinçage.
3. On remet l'acétylcholine 1 : 1 milliard dont l'action, on le voit, est considérablement augmentée.
4. C'est la suite de la courbe. On rince, le muscle reste contracturé. Mais, sous l'effet de la vitamine B₁ au dix millième, il se décontracte vivement.



ésériné, pendant quelques minutes, une solution de vitamine Bi à 10^{-5} environ. Après cette action, la même solution d'acétylcholine qui, avant l'action de l'aneurine, avait donné, à plusieurs reprises, des réponses identiques, provoque, cette fois, une contraction généralement considérable, et d'ailleurs imprévisible, du muscle. Cette action est d'une grande netteté (TRACÉ 4) et nous avons fait un grand nombre d'expériences en cherchant à préciser le mécanisme de la réaction.

D'abord, cette action n'a lieu que pour certaines concentrations d'aneurine voisines de 10^{-5} à 10^{-6} en poids. A une concentration plus faible, on ne note pas d'action et à une concentration assez élevée on a nettement, au contraire, une contraction plus faible. Ce dernier phénomène est d'une constance absolue (concentration au $1/10.000$ ou $1/1.000$) et parfois même saisissant. Ainsi, on sait que le muscle de sangsue se contracte avec une grande lenteur, au point que le cylindre doit tourner très lentement pour que la pente de la courbe soit suffisante. Toutes nos courbes ont été obtenues avec une vitesse de 8 mm. par minute. D'autre part, le muscle qui s'est contracté, après l'action combinée de la vitamine B et de l'acétylcholine, reste très longtemps contracté, malgré des lavages réitérés (TRACÉ 5).

Or, si l'on porte sur lui, à ce moment, une solution de vitamine Bi assez concentrée, qui, normalement, entrave l'action de l'acétylcholine, on voit le muscle se décontracter à une vitesse relativement considérable (TRACÉ 5, n° 4). Nous n'avons pas signalé le fait, lors de la première communication, ne l'ayant pas encore remarqué. Les expériences ultérieures avec le cœur de grenouille devaient d'ailleurs nous donner des résultats parallèles. Nous verrons ce que l'on peut en penser. Un autre caractère particulier de cette réaction est qu'elle paraît assez indépendante de la quantité d'acétylcholine employée.

Expérience du 28 Septembre 1937

Cette expérience est assez caractéristique.

La sangsue réagit à peine à une dose d'acétylcholine de 10^{-9} et pas du tout à 10^{-10} . Après un long rinçage on applique la vitamine B₁ 10^{-5} qui n'a aucune action. On remet l'acétylcholine 10^{-10} . On obtient un bel effet correspondant à une concentration de 10^{-8} (celui-ci ayant été obtenu dans des essais préliminaires sur la même sangsue). On voit donc que la sensibilité, dans ce cas, a été multipliée par 100.

Parfois même, si le muscle a été insuffisamment rincé après action de l'acétylcholine, la solution de vitamine B₁ provoque une contraction vive à elle seule. Or, jamais elle n'agit sur un muscle éseriné en l'absence complète d'acétylcholine.

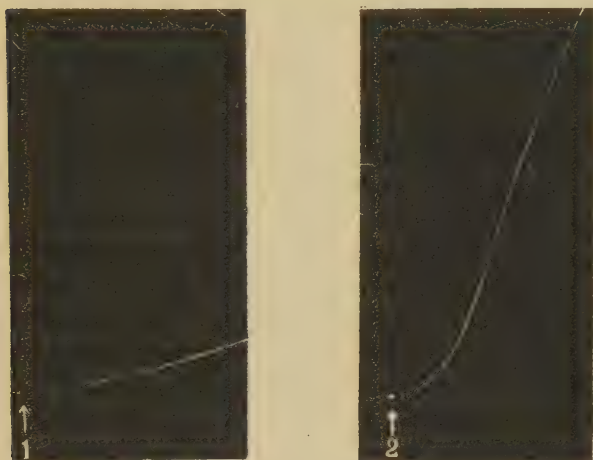
Expérience du 27 Octobre 1937

Une solution d'acétylcholine à 10^{-8} provoque, à deux reprises, une courbe de pente moyenne. Après un rinçage soigneux, on éserine au 1/200.000 sans provoquer de contraction; puis on applique une solution de vitamine B₁ à 10^{-5} . Cette solution provoque aussitôt une très belle montée, comme le montre la courbe du tracé 6.

Quand une concentration trop grande de vitamine B₁ entrave l'action d'une solution donnée d'acétylcholine, généralement une solution plus concentrée en acétylcholine agit pourtant au moins après quelques rinçages.

Les extraits de levure nous ont donné des résultats semblables. Là aussi, une solution concentrée inhibe l'action de l'acétylcholine, mais passagèrement. Il nous paraît donc très possible et même vraisemblable que la substance contenue dans la levure et responsable de l'action que nous décrivons, soit l'aneurine. Mais, est-ce aussi celle que nous recherchions dans le liquide

vagal? Cherchons d'abord à préciser un peu plus le mécanisme de cette action. En particulier, que se passe-t-il si le muscle n'est pas éseriné?...



TRACÉ 6

Muscle de sangsue éseriné

1. Action de l'acétylcholine 10^{-8} .
 2. Vitamine B₁ au cent millième. Elle provoque la contraction à elle seule en présence des traces d'acétylcholine restées dans le muscle.
- (La partie intermédiaire entre les deux courbes, trop longue, a été coupée)

Nous avons fait quelques essais, vite concluants. Les faibles doses de vitamine ne modifient en aucune façon l'action de l'acétylcholine sur le muscle de sangsue non éseriné. Par contre, les doses moyennes et assez fortes (supérieures à 10^{-5}) diminuent ou inhibent l'action de l'acétylcholine. Des doses suffisantes font pourtant contracter le muscle.

Le muscle de sangsue, non éseriné, est environ 1.000 à 10.000 fois moins sensible à l'acétylcholine que

lorsqu'il est ésériné. Mais les dosages se font bien plus vite car le muscle rincé revient très vite à sa position de repos. En somme, sur le muscle non ésériné, on peut seulement mettre en évidence une action inhibitrice de la vitamine B₁ vis-à-vis de l'acétylcholine.

*
* *

Nous avons ensuite cherché si la vitamine B₁ agit à la façon de l'ésérine, c'est-à-dire en empêchant la destruction de l'acétylcholine par la cholinestérase. Les expériences que nous avons faites, s'opposent à cette hypothèse. Après avoir prélevé trois échantillons de sang chez un chien ayant reçu du « chlorazol fast pink » afin de rendre le sang incoagulable, nous avons ajouté au premier de l'ésérine + acétylcholine, au second, de la vitamine B₁ + acétylcholine, et enfin, au troisième, la même quantité d'acétylcholine seule. Or, seul, le premier échantillon s'est montré actif sur la sangsue ésérinée. Ainsi donc, dans le deuxième échantillon, la vitamine B₁ n'a pas réussi à empêcher la destruction de l'acétylcholine par la cholinestérase. Nous avons remarqué aussi que le sang n'empêche pas l'action de la vitamine B₁ (1).

On peut toutefois faire un reproche à cette expérience; il est possible que la concentration de vitamine B₁ ait été trop élevée et ait réussi à inhiber l'action de l'acétylcholine, phénomène que nous ignorions à l'époque, ce qui expliquerait l'action nulle sur la sangsue. Aussi, faudrait-il refaire ce travail avec précautions. Il ne nous paraît toutefois pas probable que la vitamine B₁ empêche l'action de la cholinestérase.

(1) J'ai pu constater dans le service de mon Maître TINEL que le sérum des malades traités par la vitamine B₁ sensibilisait le muscle de sangsue ésériné à l'action de l'acétylcholine.

Nous avons vu qu'elle ne sensibilise pas le muscle non ésériné.

Quel peut être le mécanisme de son action? On sait que la vitamine B₁ favorise la décomposition aérobie des glucides à partir du stade acide pyruvique. Il est possible qu'un des produits de cette décomposition interfère avec l'acétylcholine. Étant donné qu'il s'agit d'observations pharmacologiques, cette question est posée sous toutes réserves.

Nous retrouverons, sur les autres tests, en particulier sur le cœur de grenouille, cette action amphotrope suivant la dose. Les substances parasymphomimétiques possèdent une telle action suivant la dose et la durée de l'action sur la gliocinèse et sur la chronaxie.

Il faut retenir aussi ce fait, que la vitamine B₁ agit fortement en présence d'une trace d'acétylcholine. Il faut donc tenir compte, non seulement de la concentration en vitamine B₁, mais aussi de celle de l'acétylcholine. Il reste à rechercher s'il s'agit d'une action optima pour un certain rapport des concentrations, la valeur de ce rapport pouvant peut-être aussi donner le sens de la réaction. On pourrait alors se servir de ce test pour doser des quantités très petites, non pas de vitamine B₁, mais d'acétylcholine, la sensibilité du muscle ésériné et vitaminé vis-à-vis des petites doses d'acétylcholine, ou même de traces, nous ayant paru être 100 à 1.000 fois plus grande que celle du muscle seulement ésériné. Dans plusieurs cas, le muscle s'est contracté pour une concentration de un pour cent milliards.

En résumé, la vitamine B₁, à faible dose renforce et prolonge l'action de l'acétylcholine sur le muscle de sangsue ésériné. A doses assez fortes (10⁻⁵ et plus) elle inhibe cette action. Il ne paraît pas s'agir d'une action sur la cholinestérase.

Nous allons maintenant rapporter ici quelques autres expériences faites ultérieurement en vue de préciser ces actions.

Action de la vitamine B₁ sur le muscle rectus abdominalis de la grenouille.

Nous avons fait exactement les mêmes expériences en remplaçant le muscle de sangsue par un muscle grand droit de grenouille. Que le muscle fût ésériné ou non, les résultats furent en tous points comparables à ceux obtenus avec le muscle de sangsue non ésériné, c'est-à-dire que la vitamine B₁ n'a donné qu'un effet inhibiteur sur l'acétylcholine.

Remarquons, à ce propos, que les doses d'acétylcholine employées étaient nécessairement élevées car le muscle de grenouille ésériné est à peu près 100 à 1.000 fois moins sensible à l'acétylcholine que celui de sangsue. Or, nous avons vu que c'est surtout vis-à-vis des petites doses que la vitamine B₁ était susceptible de manifester un effet sensibilisant. Cela renforce ce que nous disions sur la nécessité d'un rapport optimum des concentrations respectives des deux substances pour obtenir un effet donné.

Par ailleurs, les expériences avec ce test sont plus faciles, plus rapides, plus fidèles, malheureusement moins sensibles (GADDUM). Ce test est à préférer pour le dosage précis des doses d'acétylcholine supérieures à 10^{-6} ou 10^{-5} .

Essais d'autres substances.

L'hydrolise de la vitamine B₁ donne de la pyrimidine (2-méthyl-4-amino-5-aminométhylpyrimidine) et du thiazol (4-méthyl-5- β -hydroxyéthylthiazol). Ces constituants de l'aneurine sont également par eux-mêmes des facteurs de croissance pour de nombreux leucophytes (LWOFF et DUSI) et aussi pour certains

protozoaires proprement dits, capables de réaliser la synthèse de l'aneurine à partir de ses constituants. Les mammifères sont incapables de réaliser cette synthèse. Grâce à l'obligeance de M. A. LWOFF qui a bien voulu nous céder un peu de ces substances, difficiles à se procurer, nous avons pu faire quelques essais pour savoir si l'effet de la vitamine B₁ pouvait être dû à l'une ou à l'autre des deux parties de sa molécule ou, au contraire, nécessitait l'intervention de la molécule entière. Les résultats obtenus sont indécis. Parfois, nous avons obtenu des résultats, mais jamais aussi nets qu'avec la vitamine B₁. Il est vrai que nous disposions de quantités trop faibles et que ces essais seraient à reprendre.

Nous avons aussi essayé la cocarboxylase qui n'a aucune action.

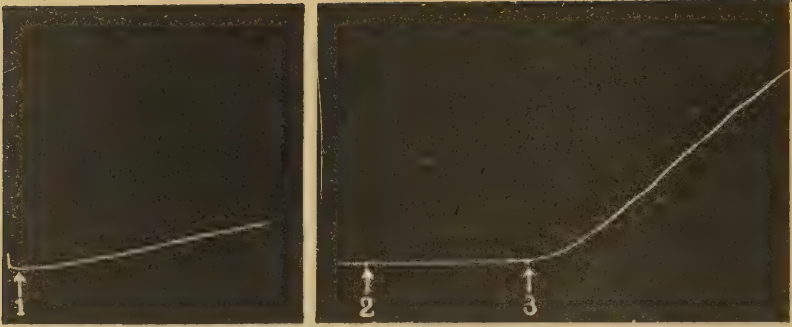
A cause du rôle de la vitamine B₁ dans le métabolisme des hydrates de carbone, nous avons ensuite essayé l'action du pyruvate de sodium. Ce corps agit à partir d'une concentration moléculaire de M/50, donc assez forte sur le muscle imprégné d'une faible quantité d'acétylcholine en provoquant la contraction. Aussi ce résultat nous paraît difficile à interpréter.

Action de l'insuline.

Dans le même esprit, nous avons essayé l'insuline. Ce corps nous a donné des résultats plus intéressants. Nous avons employé l'insuline pure cristallisée et aussi des solutions commerciales.

Les solutions commerciales, donc impures, donnent des résultats très comparables à ceux obtenus avec la vitamine B₁. Là aussi, après action d'une solution d'insuline de concentration convenable, inactive par elle-même, l'acétylcholine a une action renforcée. Cet effet est très net et on l'obtient facilement. Voici un effet obtenu avec l'endopancrine (TRACÉ 7).

...



TRACÉ 7

Muscle de sangsue éseriné

1. Action de l'acétylcholine (10^{-9})
2. Action de l'endopancrine (5 unités pour 2 cc.)
3. Acétylcholine 10^{-9} . Action renforcée.

Avec l'insuline cristallisée, l'effet est plus inconstant, moins net. Une difficulté consiste dans le pH du liquide. Il faut un pH plus acide que celui du Ringer pour dissoudre l'insuline. Si l'on ramène au pH habituel, l'insuline peut précipiter. Pourtant, il ne nous a pas paru que le muscle de sangsue éseriné fut très sensible aux petites variations de pH. Voici pourtant un effet assez net (TRACÉ 8).



TRACÉ 8

Muscle de sangsue éseriné

1. Action de l'acétylcholine 10^{-10}
2. Insuline cristallisée
3. Action renforcée de l'acétylcholine 10^{-10} bien moins nette qu'avec les solutions commerciales impures.

Cette action du pH sur l'activité des organes se retrouve quand on cherche l'action de l'insuline sur le cœur de grenouille par exemple. Des résultats contradictoires ont été trouvés. Ils peuvent tenir à la fois au pH et à la concentration. Nous reviendrons sur ce point à propos de l'action de la vitamine B₁ sur le cœur isolé de la grenouille.

Les autres substances que nous avons essayées ont donné des résultats inconstants. La plupart des extraits organiques ont une action faible il est vrai. Peut-être même cet effet est-il dû à la présence de vitamine B₁ dans ces extraits, cette substance étant commune dans l'organisme. Quoiqu'il en soit, cette sensibilité du muscle de sangsue éseriné à un assez grand nombre de substances nous a incité à rechercher l'action de la vitamine B₁ sur d'autres tests, des reproches sérieux ayant déjà été faits par de nombreux auteurs au test sangsue éseriné.

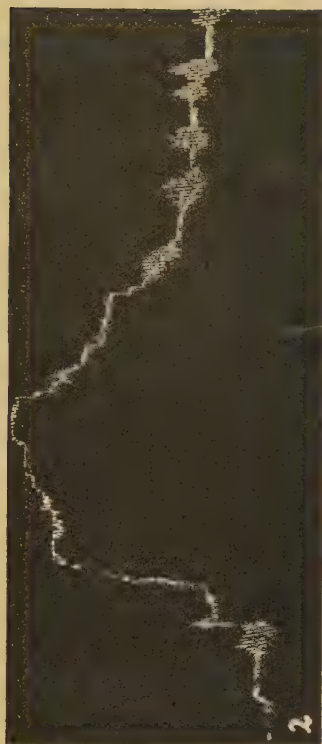
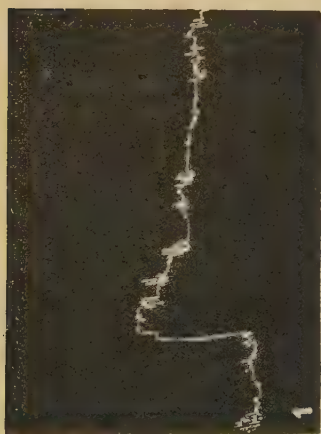
CHAPITRE III

Action de la Vitamine B₁ sur l'activité de l'Acétylcholine sur l'intestin isolé du rat

Un fragment d'intestin de rat est suspendu dans un bain de Ringer-Locke aéré, ayant une température constante. Sur cette préparation on peut facilement étudier l'action de l'acétylcholine. A des doses égales, l'intestin répond par des contractions à peu près identiques comme hauteur, forme et durée. Après addition de vitamine B₁ au bain, la réaction de l'intestin change. Pour une même dose d'acétylcholine, la contraction est remarquablement renforcée et prolongée (TRACÉ 9). Cette action s'observe pour des concentrations en vitamine B₁ de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-5} , c'est-à-dire, en tout point comparables à celles qui nous avaient donné un effet du même ordre sur le muscle de sangsue éseriné. Là aussi on observe à la fois un renforcement de l'action et une prolongation. Enfin, là aussi, cet effet se produit pour une concentration optima en vitamine B₁. Remarquons, toutefois, qu'il a lieu sans éserine (1).

Ces expériences sur l'intestin du rat sont nettes, constantes et ne laissent aucun doute. Il était intéressant d'obtenir un pareil effet sur un animal à sang chaud. Il semble donc s'agir, non pas seulement d'un fait observé sur une préparation biologique spéciale, mais bien d'un mécanisme général.

(1) M. Beauvallet n'a pas vu de différences entre le comportement d'un intestin normal et d'un intestin carencé à l'action de l'acétylcholine.



TRACÉ 9

Sensibilisation par la vitamine B₁ de l'intestin isolé du rat

1. Effet d'une concentration d'acétylcholine à 1 : 100 millions.
2. Effet de la même dose après action de la vitamine B₁ au cent millièmc. La contraction est notablement renforcée et prolongée.

CHAPITRE IV

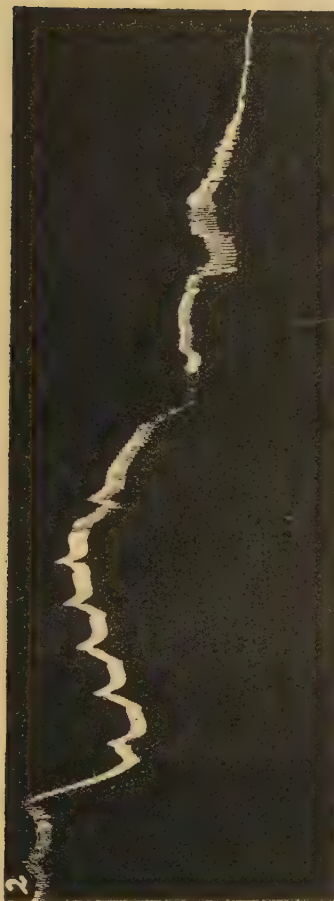
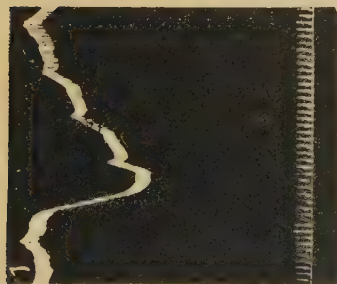
Action de la Vitamine B₁ sur l'activité de l'Acétylcholine sur la pression artérielle du chat

La pression artérielle du chat était mesurée dans la carotide à l'aide d'un manomètre à mercure. Les pneumogastriques étaient sectionnés. Les substances étaient introduites par l'intermédiaire d'une canule en verre placée dans la veine jugulaire.

Le système vasculaire du chat est très sensible à l'action de l'acétylcholine, une très petite dose engendrant déjà un effet dépresseur appréciable. Il faut attendre que les mêmes doses produisent les mêmes effets.

Après action de la vitamine B₁ on constate que la même dose d'acétylcholine déclanche cette fois un effet dépresseur plus ample et plus prolongé surtout. Comme le montre le tracé 10, l'injection d'acétylcholine peut provoquer, après action de la vitamine B₁, une chute considérable de la pression, parfois suivie de l'arrêt du cœur (c'est le cas de la figure).

Ainsi donc, cet effet concorde, lui aussi, avec les résultats précédents. Toutefois, remarquons qu'il s'agit cette fois d'une action sur un organisme entier et que le mécanisme de la régulation de la pression artérielle est trop complexe pour que l'on puisse en tirer des conséquences précises. Revenons à un organe isolé et étudions l'action de la vitamine B₁ sur le cœur isolé de la grenouille.



TRACÉ 10

Sensibilisation par la vitamine B₁ de l'appareil circulatoire du chat à l'action de l'acétylcholine

1. Effet d'une concentration d'acétylcholine de 1 : 10 millions.
2. Effet de la même dose après injection de vitamine B₁. L'animal finit par mourir. La vitamine B₁ seule n'avait pas eu d'effet. (Temps en secondes).

CHAPITRE V

Action de la Vitamine B₁ sur le cœur isolé de grenouille

Les expériences précédentes nous ont montré les actions de la vitamine B₁ vis-à-vis de l'acétylcholine sur le muscle de sangsue ésériné, sur l'intestin isolé du rat et sur la pression artérielle du chat. Ces actions ne sont pas spécifiques, bien que le muscle de sangsue ésériné paraisse être un test spécifique de l'acétylcholine, mais, nous l'avons vu, cet appareil, très sensible, n'est malheureusement pas assez fidèle. Il nous a paru intéressant d'utiliser également le test qui a servi à LOEWI pour ses expériences classiques, le cœur de grenouille.

Nous avons donc étudié l'action sur le cœur isolé de grenouille (technique de STRAUBE) de la vitamine B₁ seule et combinée avec l'acétylcholine.

1) Les doses faibles de vitamine B₁ seule, comprises entre 10^{-7} et 10^{-5} en poids, peuvent produire un effet inotrope négatif (TRACÉ II). Cet effet augmente avec la concentration et passe par un maximum.

Puis la concentration augmentant, cet effet diminue, s'annule et l'on observe même une légère augmentation d'amplitude (TRACÉ II, n° 4).

Ces effets ne sont pas durables, ils disparaissent dès que l'on rince et même spontanément à la longue. *De plus, ils sont inhibés par l'atropine.* Une concentration très forte (un centième) arrête aussitôt le ventricule, cependant que l'oreillette continue à battre. Mais cette dose n'est nullement toxique. En effet, dès que l'on rince, le cœur se remet à battre brusquement, avec énergie. A ce moment, l'amplitude des mouvements cardiaques est largement augmentée.



TRACÉ II

Cœur isolé de grenouille

(1) : Vitamine B₁ 10⁻⁷. — (2) : 10⁻⁶. — (3) : 10⁻⁵. — (4) : 10⁻⁴

Le maximum d'effet est donc obtenu en (3) avec une concentration de 1 : 100 mille.

Cette action de la vitamine B₁ seule rappelle celle de l'acétylcholine par son effet inotrope négatif également inhibé par l'atropine. Elle en diffère pourtant par le fait que, pour une concentration plus élevée, elle diminue et même s'inverse.

Un certain nombre de cœurs toutefois (à peu près la moitié) n'ont pas réagi aux doses comprises entre 10⁻⁷ et 10⁻⁵, mais ont réagi toujours aux doses plus fortes. Nous n'avons pas encore pu en préciser la cause. Cela explique peut-être les résultats négatifs de HECHT et WEESE.

2) Nous avons ensuite étudié l'action de la vitamine B₁ combinée avec celle de l'acétylcholine.

Les faibles doses, actives par elles-mêmes, ne paraissent pas modifier l'action de l'acétylcholine. Par contre, à partir d'une concentration de 10^{-5} environ, on observe, d'une façon constante, une diminution ou une inhibition de l'action de l'acétylcholine (TRACÉ 12).



TRACÉ 12

Cœur isolé de grenouille

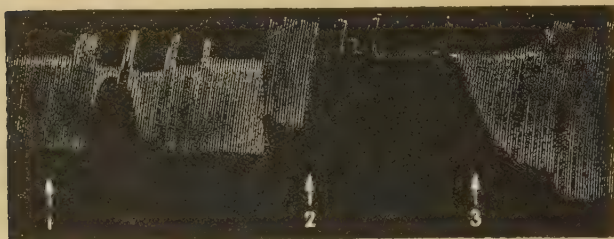
(1) et (2) : Acétylcholine 10^{-9} . — (3) : Même dose avec la vitamine B₁ 10^{-3} . On obtient cette fois aucun effet appréciable. L'amplitude paraît même augmenter.

Pour une dose suffisante, on observe, même toujours, une inversion de l'action de l'acétylcholine qui produit alors une augmentation d'amplitude. On voit par exemple que la même dose d'acétylcholine qui arrêta presque le cœur, favorise, au contraire, la reprise des battements et l'augmentation de l'amplitude, après arrêt provoqué par la vitamine B₁ (TRACÉ 13).

Une forte dose d'acétylcholine continue pourtant à agir. Là encore, pour obtenir ces actions, il paraît nécessaire que les produits employés soient dans une certaine proportion relative. Donc, vis-à-vis de faibles doses d'acétylcholine, la vitamine B₁ se comporte un

peu comme l'atropine, à condition d'être à une concentration suffisante.

Ces effets correspondent d'ailleurs bien à ceux que nous avons relatés au sujet de l'action sur la sangsue. Là aussi on peut observer, non seulement une augmentation, mais encore, avec des doses plus fortes, une diminution de l'action de l'acétylcholine.



TRACÉ 13

Cœur de grenouille

- (1) Action de l'acétylcholine 10^{-8} . Le cœur s'arrête presque, mais l'effet ne dure pas. (2) Action de la vitamine B₁ au centième : le ventricule ne bat plus. (3) On remplace la vitamine par la solution d'acétylcholine précédente. Cette fois l'acétylcholine n'arrête plus le cœur.

Ajoutons, à propos de l'action de la vitamine B₁ seule, que le cœur contient toujours une certaine quantité d'acétylcholine. Ainsi, les extraits de ceux que nous avons préparés (extraits aqueux et ésérinés) correspondent sur la sangsue ésérinée à de belles concentrations de 10^{-9} à 10^{-8} environ, c'est-à-dire de l'ordre de celles que nous avons utilisées sur le cœur réactif. Après excitation du vague, d'ailleurs, cette quantité est augmentée, du moins l'extrait de cœur a une action bien plus marquée sur le muscle de sangsue ésériné. Or, nous avons vu que l'action de la vita-

mine B₁ seule, sur le cœur, est inhibée par l'atropine. On peut se demander si la vitamine B₁ n'agit pas par l'intermédiaire de l'acétylcholine toujours présente dans les tissus cardiaques. Le taux d'acétylcholine étant variable d'un cœur à l'autre, nous pouvons peut-être expliquer par ce mécanisme certains résultats négatifs, dans l'action des faibles doses de vitamine B₁ seule. Il est possible, par exemple, qu'il y ait trop peu ou, au contraire, trop d'acétylcholine pour une dose donnée de vitamine.

Rappelons que sur la sangsue, nous avons remarqué que la vitamine à faible dose agissait au mieux en présence de très faibles doses d'acétylcholine.

En résumé :

Les doses faibles de vitamine B₁ seule agissent en diminuant l'amplitude des battements cardiaques. Cette action passe par un maximum, s'annule puis s'inverse.

Une dose très forte provoque un arrêt passager du cœur, disparaissant après rinçage.

Les doses supérieures à 10⁻⁵ diminuent, puis inhibent, enfin inversent l'action de l'acétylcholine.

CHAPITRE VI

L'excitation des nerfs libère-t-elle de la Vitamine B₁ ?

Les expériences précédentes nous avaient montré, d'une part, que l'excitation du pneumogastrique paraissait intensifier l'action de l'acétylcholine sur le muscle de sangsue éseriné, d'autre part, que la vitamine B₁ possédait, à une concentration convenable, un tel effet. En outre, cette substance agissait sur l'intestin du rat, sur la pression artérielle du chat et sur le cœur isolé de grenouille, d'une façon sensiblement parallèle. Faut-il alors admettre que le nerf excité libère de la vitamine B₁, laquelle agirait conjointement avec l'acétylcholine également libérée à l'extrémité du nerf ou seulement présente dans l'organe effecteur ?

Pour résoudre cette question, il faut pouvoir mettre en évidence, au besoin doser, cette vitamine dans le liquide d'excitation vagale et comparer avec le liquide du cœur non excité. Chimiquement, c'est à peu près impossible, les quantités à mettre en évidence étant trop petites. Mais, biologiquement, c'est possible. La plupart des organismes vivants ont besoin de vitamine B₁ pour subsister ou se reproduire. Un pigeon a besoin d'une ration suffisante pour ne pas faire de manifestations de polynévrite. Pour empêcher l'appar-

rition de ces manifestations, il faut un minimum que l'on peut mesurer de vitamines B₁. D'où une méthode de dosages des produits biologiques en vitamines B.

Mais il vaut mieux ne pas s'adresser au pigeon et utiliser certains microorganismes.

On a utilisé, à la suite des travaux de SCHOPFER, le *Phycomyces Blakesleanus* pour le dosage de la vitamine B₁. Toutefois, cet organisme peut se développer aussi en présence seulement des constituants de la vitamine B₁, le thiazol et la pyrimidine. Mais A. et M. LWOFF ont montré que le *cilié Glaucoma piriformis* (souche LWOFF 1923) ne peut se développer qu'en présence de vitamine B₁ et est incapable, contrairement à la plupart des microorganismes, de réaliser la synthèse de la vitamine B₁ en soudant les molécules de thiazol et de pyrimidine. *Glaucoma piriformis* est donc un réactif spécifique de la vitamine B₁ dans des conditions définies.

En partie d'après des conseils que A. LWOFF a bien voulu nous donner, nous avons procédé de la façon suivante :

Un tube contenant du cerveau est stérilisé pendant 20 minutes à 120°. On l'ensemence avec une goutte de culture (souche LWOFF 1923). Il constitue notre réservoir de *Ciliés*. Il faut ensuite préparer un liquide contenant tous les éléments nécessaires à la croissance du *Glaucoma*, sauf la vitamine B₁. On prépare une solution de peptone à 20 pour mille (peptone Vaillant) dans l'eau distillée. Avec une solution de soude, on ramène au pH 9,6. Puis on chauffe à l'autoclave pendant 20 minutes à 120°. La vitamine B₁ est détruite. Si l'on chauffe moins fort ou moins longtemps, elle n'est pas détruite complètement et le *Glaucoma* poussera facilement. Si l'on chauffe trop, il n'y a certes plus de vitamine, mais on risque de détruire aussi d'autres substances indispensables au développement de ce *Cilié*.

Il faut ensuite ramener au pH 7 et répartir en tubes (4 c.c. par tube). On stérilise à nouveau 20 minutes à 115°.

Les tubes sont prêts. On prépare aussi une solution non autoclavée. On prépare, par ailleurs, des solutions stériles de vitamine B₁ à diverses concentrations.

On utilise des pipettes stériles. Ces solutions servent à donner à nos tubes de cultures des concentrations variables en vitamine B₁, en ajoutant une goutte d'une solution déterminée de cette substance.

Les ensemencements se font à partir de cultures jeunes (en milieu vitaminé à 1 pour 500 millions à 1 pour 1 milliard). Onensemence un tube dévitaminé avec une goutte de culture, avec toutes les précautions d'usage. Le premier repiquage, parfois le second, est positif, grâce aux facteurs de croissance apportés par l'ensemencement. Le troisième est négatif dans les tubes dévitaminés, alors qu'il est largement positif dans les tubes témoins, contenant de l'aneurine.

Si en même temps que l'on effectue les repiquages, on ajoute une quantité donnée d'un produit biologique, contenant de la vitamine B₁ en quantité suffisante, la culture poussera quand même. Par comparaison avec les tubes témoins dans lesquels on aura ajouté une quantité connue, cette fois, de vitamine B₁, on aura le titre du produit biologique en cette substance. Pratiquement, la sensibilité de la méthode est énorme, les moindres traces de produits organiques contenant presque toujours assez d'aneurine pour permettre la culture.

Pour rechercher la présence de vitamine B₁ dans le liquide vagal, comme celui-ci n'est pas stérile, nous avons procédé de diverses façons : ébullition ou évaporation et reprise par quelques gouttes d'alcool et addition d'eau. Si notre liquide vagal contient assez d'aneurine, il permettra le développement au deuxième ou au troisième repiquage par rapport aux tubes témoins. Nous avons ajouté, parfois aussi, directement

à la culture, une ou plusieurs gouttes de liquide vagal. Bien entendu, nous avons vérifié que les quantités d'alcool ajoutées ne gênaient nullement le développement des cultures. Les tubes où le *Glaucoma* s'est développé sont troubles. Au microscope, on voit facilement les *Ciliés* nombreux s'agiter. Pour un dosage précis, il faut compter les *Ciliés*, mais nous n'avons pas eu à le faire.

Résultats :

En aucun cas nous n'avons pu mettre en évidence des traces de vitamine B₁ dans le liquide d'excitation vagale, pas plus que dans le liquide de repos. Pourtant la méthode est très sensible (1 milliardième à 1 dix milliardième). Or, nous avons vu que la solution de vitamine B₁ active avait une concentration voisine de 10^{-5} à 10^{-6} . Une seule goutte de solution à 10^{-7} pour 4 c.c. de liquide suffit plus que largement à assurer un développement des cultures. Il est donc clair que notre liquide vagal ne contient pratiquement pas de vitamine B₁. Nous pensons pouvoir affirmer que l'apparition de vitamine B₁ en quantité appréciable au cours de l'excitation du nerf pneumogastrique dans le liquide vagal est très improbable.

MINZ pourtant, avec des méthodes analogues, aurait trouvé que le liquide baignant un nerf isolé excité contenait plus de vitamine B₁ que celui baignant un nerf au repos. Mais on sait que l'excitation des tissus augmente la perméabilité et permet la sortie de nombreux éléments, d'ions.

Le liquide vagal qui, avec une grande constance, produisait sur la sangsue éserinée les belles contractions dont nous avons montré quelques-unes au début, ne contient pas de vitamine B₁, d'après nos expériences assez nombreuses, ou alors à un taux très faible, incapable de modifier l'action de l'acétylcholine.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Les résultats que nous venons de donner sont très incomplets car les expériences décrites correspondent seulement à la première partie du travail que nous nous proposons de faire.

En répétant l'expérience de LOEWI nous avons mis en évidence l'acétylcholine en utilisant le test muscle de sangsue ésériné. Nous avons cru aussi pouvoir expliquer certaines contradictions en dosant, à l'aide de ce test, l'acétylcholine élaborée dans le liquide vagal, par la considération des sensibilités des cœurs et du muscle de la sangsue.

C'est aussi avec ce test que nous avons cru mettre en évidence, dans le liquide vagal lui-même, une substance capable d'augmenter l'activité de l'acétylcholine sur le muscle de sangsue ésériné. Cette expérience est à rapprocher de celles antérieures de L. BINET et B. MINZ qui pensent avoir trouvé une telle substance dans des extraits de nerfs excités. Nous ferons, en ce qui concerne nos résultats, des réserves ayant, comme nous l'avons dit, remarqué que le muscle de sangsue ésériné avait une sensibilité susceptible d'être modifiée par plusieurs substances. Il resterait d'ailleurs à prouver que cette substance joue un rôle dans le mécanisme de l'arrêt du cœur par stimulation du vague. Il est certain que ce fait serait de nature à modifier nos conceptions sur la transmission humorale des excitations nerveuses. Remarquons qu'il est possible que la stimulation du vague fasse apparaître en plus grande

quantité, dans le liquide de perfusion, d'autres substances que l'acétylcholine (nous avons cité des expériences concluantes en ce qui concerne l'ammoniaque). Sur le mécanisme de la formation de ces corps, nous savons peu de choses et nous ne pouvons pas encore conclure s'ils interviennent à côté de l'acétylcholine pour modifier son action.

Quoi qu'il en soit, des considérations à la fois médicales et chimiques nous ont conduit à penser que la substance que nous cherchions pouvait être la vitamine B₁. Or, les expériences que nous avons réalisées nous ont montré que la vitamine B₁ était capable, dans certaines conditions, de renforcer considérablement l'action de l'acétylcholine sur le muscle de sangsue éseriné, sur l'intestin du rat, sur la pression artérielle du chat. D'autre part, nous avons montré son action plus complexe sur le cœur.

L'insuline nous a paru avoir une action analogue sur le muscle de sangsue.

Ces expériences paraissaient donc justifier notre hypothèse et il était naturel de rechercher si le liquide vagal contenait effectivement de la vitamine B₁. Nous l'avons cherché en utilisant des cultures de *Glaucoma piriformis* et nous n'avons jamais trouvé une quantité décelable de vitamine B₁ par ce test pourtant ultra sensible. Nous ne croyons donc pas qu'il y ait élaboration de vitamine B₁ au cours de la stimulation du vague.

Néanmoins cette activité de la vitamine B₁ vis-à-vis de l'acétylcholine nous paraît présenter un certain intérêt. Nous avons montré que l'effet dépendait non seulement de la quantité absolue de vitamine B₁, mais aussi de sa valeur relative par rapport à celle d'acétylcholine. Nous rappelons ce résultat car son action sur le système nerveux autonome permet d'envisager son emploi dans les affections de ce système, soit seule, soit associée à l'acétylcholine.

Que peut-on penser de son mode d'action? On sait que l'aneurine intervient, comme nous l'avons dit, dans le métabolisme des glucides, à partir du stade acide pyruvique. Il est possible qu'un des produits de cette décomposition interfère avec l'acétylcholine. Comme il s'agit d'observations pharmacologiques, nous posons la question sous toutes réserves.

Par ailleurs, nous avons montré son action amphotrope, tantôt favorisant, tantôt inhibant l'effet de l'acétylcholine, suivant la dose. Un grand nombre de substances, en pharmacodynamie, se conduisent de cette manière. Rappelons que beaucoup de substances agissent sur la chronaxie en deux temps, d'abord raccourcissant, puis allongeant celle-ci, ou inversement.

On sait aussi que, pour L. LAPICQUE, les modifications de la chronaxie sont dues à un changement profond de la structure du protoplasme. A une augmentation de l'hydrophilie et de la perméabilité cellulaire, correspond une diminution de chronaxie (effet gliocinétique); à une diminution de l'hydrophilie (gliosclerie) correspond une augmentation de chronaxie.

L'effet pharmacodynamique de la vitamine B₁ est peut-être dû à des modifications de l'hydrophilie des cellules. Nous n'avons malheureusement pas encore eu le temps de faire des mesures de chronaxie au cours des phases successives de l'action de la vitamine B₁. Cette substance pourrait donc, sans être un médiateur chimique, jouer un rôle dans la régulation du fonctionnement du système nerveux autonome par ses actions, liées à celles de l'acétylcholine.

Dans une pareille hypothèse on pourrait peut-être invoquer ce mécanisme pour expliquer les troubles neurologiques et cardiaques du béribéri, ainsi que de certaines autres affections nerveuses (névrites) (1).

(1) Depuis que ce travail est achevé (1938) de nombreux travaux ont signalé les diverses possibilités d'emploi de la vitamine B₁ en thérapeutique.

Il serait alors nécessaire que la vitamine B₁ soit à une concentration déterminée pour que l'acétylcholine élaborée par les nerfs puisse agir sur les organes effecteurs, par exemple sur les fibres musculaires.

Mais, dans ce dernier cas, il faudrait admettre, après les travaux de DALE, FELDBERG, NACHMANSOHN, etc., que la transmission de l'influx nerveux dans le système nerveux central, se fait par l'intermédiaire de l'acétylcholine. En réalité, un tel mécanisme est très discuté. Pour P. CHAUCHARD, qui a étudié les modifications de la chronaxie, au cours d'expériences de dégénérescence nerveuse, dans la synapse ganglionnaire, l'acétylcholine aurait seulement pour but d'entraîner des modifications de chronaxie telles qu'elles permettent le passage de l'influx nerveux par un mécanisme physique (1).

On a peut-être abusé, comme l'a fait remarquer L. LAPICQUE, du rôle de l'acétylcholine. Si celle-ci a seulement pour effet de modifier dans le sens favorable au passage de l'excitation, la chronaxie de l'organe effecteur, il est clair que toutes les substances agissant sur la chronaxie prennent un nouvel intérêt, que leur présence dans l'organisme soit normale ou pathologique.

Les difficultés et la complexité du fonctionnement du système autonome exigent, en effet, un système régulateur de l'excitabilité où entrent en jeu, probablement, un grand nombre de substances, dans certains cas d'hormones, agissant sur le gliode des organes. Ces modifications du milieu intérieur ont pour conséquence de faire varier l'excitabilité des différents tissus, d'où parfois, en pathologie, un déséquilibre neuro-

(1) Nachmansohn a démontré en dosant la cholinestérase dans les différents tissus nerveux que la transmission était *possible* par un mécanisme chimique, en ce sens que la concentration était partout suffisante pour assurer la destruction de l'acétylcholine.

humoral et une riche symptomatologie. Le déséquilibre vago-sympathique, que l'on invoque si souvent, est peut-être un simple déséquilibre humoral et pas forcément une affection des nerfs ou des centres nerveux. En ce sens, les considérations de biochimie présentent un intérêt évident dans l'étude des maladies nerveuses. On tend de plus en plus, dans l'étude des névroses, de certaines maladies mentales, à invoquer un mécanisme humoral (TINEL).

Ces considérations de biochimie ne dispensent d'ailleurs pas d'une étude en quelque sorte physique des phénomènes. Car, en effet, l'étude de la chronaxie, de l'excitabilité des tissus nous fournit aussi des renseignements précieux qui doivent être en accord avec ceux obtenus par la chimie. Aussi, lorsque l'on constate simultanément une modification de la chronaxie et de l'élaboration de l'acétylcholine, n'est-il pas vain de se demander si le mécanisme de la transmission neuromusculaire est physique et s'accompagne d'épiphénomènes chimiques ou bien si ce mécanisme est chimique et s'accompagne d'épiphénomènes physiques? En réalité, on ne peut séparer ces deux séries de phénomènes autrement que par une opération de l'esprit.

CONCLUSIONS

- I. — La stimulation du pneumogastrique paraît libérer, dans le liquide de perfusion d'un cœur de grenouille, une substance qui a la propriété d'augmenter l'action de l'acétylcholine sur le muscle de sangsue éseriné.
- II. — La vitamine B₁, à une concentration convenable, possède la même propriété, même vis-à-vis de très faibles quantités d'acétylcholine. A une concentration plus forte, elle possède un pouvoir inverse, diminuant et, dans une certaine mesure, empêchant l'action de l'acétylcholine.
- III. — La vitamine B₁ renforce et prolonge l'activité de l'acétylcholine sur l'intestin isolé du rat.
- IV. — La vitamine B₁ renforce et prolonge l'activité de l'acétylcholine sur la pression artérielle du chat. Ces deux dernières actions ont lieu en l'absence d'éserine.
- V. — Sur le cœur isolé de grenouille, les faibles doses de vitamine B₁ ont une action inotrope négative inhibée par l'atropine qui, lorsque l'on augmente la dose, passe par un maximum, s'annule, puis s'inverse. Une concentration suffisante diminue, puis inhibe, enfin inverse l'action de l'acétylcholine.

VI. — En utilisant une méthode basée sur la carence en vitamine B₁ de culture de *Glaucoma piri-formis*, nous n'avons pas trouvé de vitamine B₁ dans le liquide d'excitation vagale.

En résumé :

Il est possible qu'une substance élaborée par la stimulation du vague agisse en liaison avec l'acétylcholine sur les organes effecteurs. Mais il est peu probable qu'il s'agisse de vitamine B₁. Toutefois, les nouvelles propriétés de cette substance que nous avons décrites, contribuent à éclaircir son rôle dans le fonctionnement du système nerveux.

(Laboratoire de Physiologie Générale de la Sorbonne)

VU ET APPROUVÉ :

Le Président de Thèse,

LUCIEN CORNIL.

VU ET APPROUVÉ :

Le Doyen,

LUCIEN CORNIL.

BIBLIOGRAPHIE

Cette bibliographie, très incomplète, est d'ailleurs pratiquement arrêtée à 1938, date à laquelle ce travail était achevé.

AGID (R.) et BALKANYI (J.). — Action du liquide d'excitation vagale du cœur de grenouille sur le muscle de sangsue ésériné. *C. R. Soc. Biol.*, 127, 683, 1938.

AGID (R.) et BALKANYI (J.). — Action de la vitamine B₁ sur le cœur isolé de grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, 127, 680, 1938.

AGID (R.), BEAUVALLET (M.) et MINZ (B.). — Sensibilisation par la vitamine B₁ de l'intestin isolé du rat et de l'appareil circulatoire du chat à l'action de l'acétylcholine. *C. R. Soc. Biol.*, 126, 982, 1937.

BACQ (Z. M.). — La pharmacologie du système nerveux autonome et particulièrement du sympathique, d'après la théorie neuro-humorale. *Ann. Physiol.*, 10, 467, 1934.

BACQ (Z. M.). — La transmission chimique des influx dans le système nerveux autonome. *Ergebn. d. Physiol.*, 37, 82, 1935.

BACQ (Z. M.) et FREDERICQ. — Action du 933 F sur la membrane nictitante. *Arch. Int. de Physiol.*, 40, 454, 1935.

BEAUVALLLET (M.). — Excitabilité des cellules pigmentaires des écailles de poisson. *Thèse de Sciences*, Paris, 1935.

BINET (L.) et MINZ. — Sur la théorie neuro-humorale. *Ann. de Physiol.*, 10, 529, 1934.

BINET (L.) et MINZ. — Sur les réactions bio-chimiques du nerf au repos et au cours d'une excitation électrique. *Arch. Intern. de Physiol.*, vol. XLII, fascicule 3.

CHAUCHARD (P.). — Les mécanismes de la régulation nerveuse des organes végétatifs. Vigot, Paris.

CHAUCHARD (P.). — Les facteurs de la transmission ganglionnaire. *Act. sc. et industr.*, Hermann, Paris, 1939.

DEMOOR et RIJANT. — Le réglage humoral de l'excitabilité du cœur. *Bull. Acad. Royale. Méd. Belg.*, 585, 1929.

DIXON. — *J. of Physiology*, 30, 97, 1903.

ELLIOTT. — *Ergebn. der Physiol.*, 32, 401, 1905.

FELDBERG et GUIMARAIS. — Liberation of acetylcholine by potassium. *J. of Physiol.*, 86, 301, 1936.

GELLHORN et NORTHUP. — Studies on absorption. *Americ. J. of Physiol.*, 103, 382, 1933 et 105, 684, 1933.

HALTER. — Die Ammoniakbildung in Warmbluternerven. *Bioch. Zeitsch.*, 257, 313, 1933.

HECHT et WEESE. — *Klinische Wochenschrif.*, 414, 1937.

HERMANN (H.) et MALMEJAC (J.). — Existe-t-il une substance cardiomodératrice vagale chez la tortue. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVI, 832, 1927.

HILL (A. V.). — Nerve heat production as a physiological response to excitation. *Proc. Royal. Soc., Ser. B*, CXV, 200-216, 1934.

LANGLEY. — *The automatic nervous system*. Cambridge, 1921.

LAPICQUE (L.). — Excitants et paralysants dans le domaine du système nerveux autonome. *Ann. de Physiol.*, 10, 555, 1934.

LAPICQUE (L.). — L'excitabilité en fonction du temps. Paris, 1926.

LAPICQUE (L.). — Théorie protoplasmique de certaines actions pharmacodynamiques sur le muscle en relation avec la chronaxie. *Arch. Int. Physiol. et Thérap.*, 38, 209, 1930.

LAPICQUE (L. et M.). — Action des divers poisons musculaires sur l'imbibition du muscle. *C. R. Soc. Biol.*, 77, 288, 1914.

LAPICQUE (L. et M.). — Relation entre la propriété sympatholytique et l'action sur les chronaxies musculaires. *C. R. Soc. Biol.*, 117, 1.045, 1934.

LAPICQUE (L.). — De quelques hypothèses abusives concernant le rôle fonctionnel de l'acétylcholine. *C. R. Soc. Biol.*, 130, 3, 1939.

LAPICQUE (M.). — Corrélation entre l'imbibition du muscle et sa chronaxie. *C. R. Soc. Biol.*, 84, 1.033, 1920.

LÆWI (O.). — Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. *Pflügers Arch.*, 189, 239, 1921; 193, 201, 1922; 203, 408, 1924; 204, 361, 1924; 204, 629, 1924; 206, 123, 1924; 206, 135, 1924; 214, 678, 1926.

LWOFF (A. et M.). — L'aneurine facteur de croissance pour le cilié « *Glaucoma piriformis* ». *C. R. Soc. Biol.*, 126, 644, 1937.

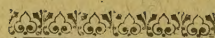
MALMEJAC (J.). — Mécanisme de l'action cardiaque du nerf vague. Etude expérimentale et critique de l'hypothèse de Læwi. *Thèse*, Alger, 1928.

- MARNAY (A.) et NACHMANSOHN (D.). — Cholinesterase in voluntary frog's muscle. *Journal of Physiologie*, vol. 89, n° 4, 359, 1937.
- MINZ et AGID. — Influence de la vitamine B₁ sur l'activité de l'acétylcholine. *C. R. à l'Acad. des Sciences*, t. 205, 576, 1937.
- MONNIER et BACQ. — Dualité du mécanisme de la transmission neuromusculaire. *Arch. Int. de Phys.*, 40, 485, 1935.
- NACHMANSOHN (D.). — Cholinestérase dans les tissus nerveux. *C. R. Soc. Biol.*, CXXVII, 894, 1938.
- NACHMANSOHN (D.). — *Nature*. T. 140, 427, 1937.
- NACHMANSOHN (D.). — *C. R. Soc. Biol.*, 126, 783, 1937.
- NATTAN-LARRIER. — Relations entre l'imbibition et la chronaxie du muscle strié. *Thèse de Sciences*. Paris, 1928.
- PLATTNER (F.). — Eine Bestätigung der « humoralen Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung ». *Zeits. f. Biol.*, LXXXIII, 544, 1925.
- PARKER (G. H.). — The production of CO₂ by nerve. *J. of General Phys.*, VII, 641, 1925.
- RIEBELING (C.). — Ueber das Vorkommen von præformierten Ammoniak in Liquor cerebrospinalis. *Z. Neur.*, 128, 475, 1930.
- ROSS. — Effect of 933 F upon the action of drugs on nictitating membran. *Amer. J. of Physiol.*, 116, 574, 1936.
- SCHWARZ (H.) und DIBOLD (H.). — Ammoniakbefunde im menschlichen Gehirn. *Bioch. Zeitsch.*, 251, 187, 1932.
- SCHWARZ (H.) und DIBOLD (H.). — Ueber die Ammoniakbildung des Gehirns und ihre Beeinflussung durch Änderung der Zirculation und Insulin. *Bioch. Zeitsch.*, 251, 190, 1932.

- TASCHIRO (S.). — Studies on Alkaligenesis in tissues. I. Ammonia production in the nerve fiber during excitation. *Amer. J. of Physiol.*, 60, 519, 1922.
- TIFFENEAU et BROUN. — Influence des ions H et OH sur les actions pharmacodynamiques. *C. R. Soc. Biol.*, 117, 1002, 1934.
- TIFFENEAU et SCHNEIDER. — Etude du mécanisme de la cessation des effets de l'acétylcholine. *C. R. Soc. Biol.*, 130, 627, 1939.
- TINEL. — Le Système nerveux végétatif. Masson, 1937.
- UNGAR (G.). — Les substances histaminiques et la transmission chimique de l'influx. Hermann, 1937.
- WALLACE, FENN (O.). — The gaz exchange of nerve during stimulation. *Amer. J. of Physiologie*, LXXX, 327, 1927.
- WINTERSTEIN (H.) und HIRSCHBERG (E.). — Ueber Ammoniakkbildung in Nervensystem. *Biochem. Zeitschr.*, CLVI, 138-149, 1925.
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	XI
INTRODUCTION	I
CHAPITRE PREMIER. — Expériences. Action du liquide d'excitation vagale du cœur de grenouille sur le muscle de sangsue éseriné.....	9
CHAPITRE II. — Action de la Vitamine B ₁ vis-à-vis de l'acétylcholine sur le muscle de sangsue.....	23
CHAPITRE III. — Action de la vitamine B ₁ sur l'activité de l'acétylcholine sur l'intestin isolé de rat.....	37
CHAPITRE IV. — Action de la vitamine B ₁ sur l'activité de l'acétylcholine sur la pression artérielle du chat	41
CHAPITRE V. — Action de la vitamine B ₁ sur le cœur isolé de grenouille	45
CHAPITRE VI. — L'excitation des nerfs libère-t-elle de la vitamine B ₁ ?.....	51
DISCUSSION DES RÉSULTATS.....	55
CONCLUSIONS	61
BIBLIOGRAPHIE	63



IMPRIMERIE DE
L'ÉCLAIREUR DE NICE
21, RUE MEYERBEER
NICE

